In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful

La faculte .NET

seek knowledge

Copyright disclaimer

"La faculté" is a website that collects medical documents written by Algerian assistant professors, professors or any other health practicals and teachers from the same field.
Some articles are subject to the author's copyrights.
Our team does not own copyrights for some content we publish.
"La faculté" team tries to get a permission to publish any content; however , we are not able to contact all authors.
If you are the author or copyrights owner of any kind of content on our website, please contact us on: facadm16@gmail.com to settle the situation.
All users must know that "La faculté" team cannot be responsible anyway of any violation of the authors' copyrights.
Any lucrative use without permission of the copyrights' owner may expose the user to legal follow-up.

Les Vasodilatateurs

I. Vasodilatateurs artériels : (artériolaires)

1) Inhibiteurs calciques :

a) Définition:

Molécules capable de réduire le courant calcique entrant dans la cellule musculaire lisse artérielle, réduisant ainsi sa capacité de contraction et induisant une vasodilatation, la même action est observée au niveau des cellules myocardiques a l'origine d'un effet inotrope négatif, chronotrope négatif et dromotrope négatif (baisse de la contractilité, de la fréquence cardiaque et de la conduction)

b) Classification :

-

Classification	Tachycardisants		Bradycardisants	
	Dihydropyridine		Benzothiazepine	Phenylalkylamine
	Anciens	Nouveaux		
Sélectivité	Artérielle++	Artérielle++++	Mixte	Cardiaque+
Activation et inactivation	hépatique	hépatique	hépatique	hépatique
Elimination	Rénale	Rénale	Rénale et biliaire	Rénale
Demi vie	courte	Longue	Courte	Courte
Molécules	Nifedipine Nicardipine	Amlodipine Felodipine Isradipine Lacidipine	Diltiazem	Verapamil
Indication	HTA	HTA Angor stable	HTA Angor stable Tachycardie supraventriculaire	Tachycardie supraventriculaire
Effets secondaires	Tachycardie réflexe Céphalées Flush Oedeme des membres inférieurs	les mêmes effets mais plus rares (demi vie longue et dose efficace moindre)	(bradycardie, BSA, BAV) et l'aggravation d'une insuffisance cardiaque	Les mêmes effets en plus marqués Constipation
indications	HTA	HTA Angor stable	HTA Angor stable TSV	TSV
Contre indications	Insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque	Insuffisance cardiaque Trouble de la conduction	Insuffisance cardiaque Trouble de la conduction

			Bradycardie	Bradycardie

c) Utilisation :

Nifedipine : Cp10mg à 1cp « 3fois/j » les effets secondaires sont important du faite d'une vasodilatation rapide, ce qui explique que cette forme n'est plus utilisée

Cp LP 20mgà1cp « 2fois/j »

Nicardipine : Cp20mgà 1cp « 3fois/j » même remarque que pour la nifedipine 10mg

Cp LP 50mgà 1cp « 2fois/j »

Amp 10mgàurgence hypertensive « 8 a 15mg/h a la seringue électrique pendant 30min puis 2 a 4 mg/h a augmenter par pallier de 1mg/h chaque 15min si nécessaire jusqu'à 15mg/h »

Amlodipine : cp5mgà 1cp/j

Diltiazem : Tildiem® cp 60mgà 1 a 2 cp « 3fois/j »

Bitildiem® cpLP 120mgà1cp « 2fois/j »

Monotildiem® cpLP300à1cp/j

Tildiem® amp àpour la réduction d'une tachycardie supraventriculaire: 0,25mg /kg en iv lente (3min) puis 0,1mg/kg/h a la seringue électrique

Verapamil : Isoptine® cp 40mg et cp 120mgà1cp « 3fois/j »

Isoptine® cpLP 240mgà 1cp/j

Isoptine® amp 5mgà pour la réduction des tachycardie supraventriculaire : une amp en iv lente de 3min a renouveler si nécessaire

2) Autres vasodilatateurs artériels (artériolaires)

a) Vasodilatateurs directs :

Ont pour effet quasi exclusif une relaxation du muscle lisse vasculaire artériolaire, leurs autres effets étant pour l'essentiel des adaptations secondaires à la vasodilatation, les réponses homéostatiques cardiaque (tachycardie, augmentation de la contractilité et du débit cardiaque par stimulation adrénergique) et rénale (rétention hydrsodée) à l'effet des vasodilatateurs directs limitent leur usage au cadre d'une triple association diurétique, bêtabloquants et vasodilatateurs. Cette conséquence pratique est l'obstacle principal à la diffusion de leur emploi.

Hydralazine (Aprésoline®) et dihydralazine (Népressol®) ne sont plus utilisés.

Minoxidil (Lonoten®) : Son emploi est réservé aux hypertensions réfractaires, en cas d'échec des polythérapies habituelles. Ce traitement doit être initié en milieu hospitalier.

Le minoxidil est indiqué dans l'hypertension réfractaire, le plus souvent au sein d'une trithérapie comprenant un diurétique. Le minoxidil ne peut être prescrit chez l'insuffisant coronarien qu'après un blocage efficace des bêtarécepteurs et sous réserve d'une surveillance électrocardiographie étroite. L'association à un diurétique est également obligatoire en raison des risques de rétention hydrosodée et d'épanchement péricardique qui doivent être périodiquement recherchés. Il est employé sans restriction dans l'insuffisance rénale, avec cependant un risque majoré de péricardite. L'utilisation est egalement limitée chez la femme à cause de l'hirsutisme induit par cette molécule. La posologie initiale est de 10 mg/j en deux prises. Elle est augmentée par paliers de 3 jours en fonction des résultats obtenus, sans dépasser 60 mg/j.

L'apparition des nouvelles classes thérapeutiques a considérablement réduit ses indications.

b) Les alphas bloquants :

Prazosine (Minipress®, Alpress®)

La prazosine est un alpha-1-bloquant remarquablement sélectif qui antagonise la noradrénaline par compétition au niveau de ses récepteurs alpha-1-postsynaptiques périphériques.

Les effets secondaires subjectifs sont rares, à l'exception de symptômes qui témoignent d'une hypotension. Ces symptômes surviennent surtout à la première prise de prazosine mais restent fréquents au cours du traitement chronique. Le « phénomène de première dose » survient dans les 90 minutes qui suivent la première prise, sous forme d'un malaise qui va d'une simple impression lipothymique à la chute avec perte de connaissance, et qui traduit une baisse tensionnelle brutale. Sa fréquence est dose-dépendante et augmentée par la déplétion sodée. En dehors de ces manifestations orthostatiques, la prazosine n'entraîne que rarement une tachycardie ; en revanche, son emploi à long terme est associé à une rétention sodée qui pourrait nuire au maintien de l'effet antihypertenseur.

Minipress®, cp à 1 et 5mg « doses progressives en trois prises/j »

Alpress® cpLP à 2,5 ou 5 mg) « 1cp/j »

Urapidil (Eupressyl®, Médiatensyl®) : Comme la prazosine, l'urapidil abaisse la PA via un blocage des récepteurs alpha-1-postsynaptiques, Les effets indésirables sont peu fréquents et en général transitoires :(vertiges, nausées, céphalées, plus rarement asthénie, gastralgie, hypotension orthostatique. De très rares réactions cutanées allergiques ont été décrites.) . Les indications et associations conseillées sont proches de celles de la prazosine. L'existence d'une forme intraveineuse (Eupressyl®) a permis d'étendre l'indication de l'urapidil au cours de l'urgence hypertensive. L'effet hypotenseur de la forme parentérale apparaît en 15 minutes mais persiste durant 4 à 6 heures, sans effet tachycardisant.

c) Antihypertenseurs centraux :

Inhibent le système nerveux sympathique au niveau central. Il s'agit principalement de l'alphaméthyldopa(Aldomet®), de la clonidine (Catapressan®), de la guanfacine (Estulic®) de la rilmenidine (Hypérium®), duguanoxabenz (Benzerialt®) et de la moxonidine (Physiotens®). L'importance des effets secondaires de cette classe thérapeutique, notamment l'hypotension orthostatique chez le sujet âgé, l'absence d'effet cardio- ou néphroprotecteur démontré et le choix thérapeutique offert par les autres classes thérapeutiques en ont limité les indications.

Alphaméthyldopa (Aldomet®) est de plus en plus rarement utilisé dans le traitement de l'HTA. Cependant, il continue à être employé dans le traitement de l'hypertension gravidique.

C'est un analogue structural de la L-dopa qui interfère avec les mécanismes de synthèse, de stockage et de libération de la noradrénaline. Cette interaction se situe à deux niveaux :

- au niveau périphérique, l'alphaméthyldopa apparaît comme un substrat compétitif de la dopadécarboxylase et se comporte comme un faux neurotransmetteur, ce qui provoque une diminution du tonus sympathique ;
- au niveau central, l'alphaméthyldopa est transformé en alphaméthylnoradrénaline qui va stimuler les récepteurs alpha-2 centraux, ce qui provoque la chute du tonus sympathique.

Les effets secondaires : certains sont liés à la diminution du tonus sympathique : hypotension orthostatique, troubles sexuels, ulcères gastroduodénaux. D'autres sont en rapport avec l'action sur le système nerveux central : sédation, vertiges, dépression. On signale enfin des accidents allergiques : réaction fébrile, positivation du test de Coombs (3 à 12 mois après le début du traitement), anémie hémolytique (0,1 à 0,2 % des sujets traités), thrombopénie, leucopénie, syndrome lupique, atteinte hépatique (2,8 %),

La posologie usuelle oscille entre 750 et 1 500 mg/j en deux ou trois prises. Il est habituel de débuter le traitement par une dose de 250 mg trois fois par jour.

La clonidine (catapressan®) par voie orale la dose moyenne oscille entre 0,2 et 0,8 mg/j en deux ou trois prises. L'injection intraveineuse provoque une HTA fugace, suivie d'une chute prolongée de la PA systolique et diastolique. Dans les poussées hypertensives, la voie intramusculaire a une action de l'ordre de 30 minutes, avec un risque de rebond hypertensif, mais également un risque d'élévation pressive paradoxale. Ce médicament n'est donc plus conseillé dans cette indication par voie parentérale.

Les effets secondaires les plus fréquents sont la somnolence (50 %) et la sécheresse de la bouche (48 %). L'effet sédatif tend à disparaître après quelques semaines de traitement. L'hypotension orthostatique survient dans 4 % des cas et l'impuissance sexuelle également dans 4 %. L'arrêt brutal de la clonidine peut déterminer un effet rebond marqué par une poussée hypertensive, une tachycardie. Un traitement par clonidine doit donc toujours être arrêté très progressivement et sous stricte surveillance.

La moxonidine (Physiotens®) a une résorption digestive de 90 %, est faiblement métabolisée et éliminée principalement par voie urinaire, d'où un risque d'accumulation en cas d'insuffisance rénale. Elle est contre-indiquée également au cours des états dépressifs graves.

II. Vasodilatateurs veineux :

1) Dérivés Nitrés :

a) Mécanisme d'action :

- Derives nitrés (NO3)+SH(sulfhydril)àNO
- La molsidomine(sin-1) àNO

Le NO+cystéine+feràstimulation de la guanylate cyclase qui transforme le GTP en GMPc

Le GMPc diminue la concentration de calcium intracellulaireàrelaxationàdilatation

Site d'action : artères et veines de conductance, mais pas d'action sur les artérioles de résistance par absence du SH et de la cystéine a leurs niveaux.

le phénomène de tolérance : lors des traitement au long cours s'explique par la diminution de la quantité du groupement sulfhydril (ce qui explique que ce phénomène est moins marqué avec la molsidomine) mais aussi par une mise en jeu réflexe du système renine angiotensine et du système sympathique

b) Pharmacocinétique :

Agents liposolubles, absorption rapide et complète, premier passage hépatique évité par la voie sublinguale, dermique et veineuse, inactivation hépatique,

c) Action :

- Hémodynamique (diminution du retour veineux, diminution de la pression de l'OD, diminution de la PAP de la PCP et de la pression télédiastolique du ventricule gauche,
- Coronaire :

Indirect : Baisse des besoins en oxygène du myocarde par diminution de la pression pariétale secondaire a la baisse de la PTDVG

Direct : Vasodilatation coronaire qui lève le spasme associé et favorise la circulation de suppléance

d) Indications :

- Insuffisance cardiaque aigue et chronique.
- Insuffisance coronaire aigue et chronique.

e) Effets secondaires : céphalées, bouffées vasomotrices, hypotension

f) Contre indications :

Rétrécissement aortique, cardiomyopathie obstructive, infarctus du ventricule droit, pression artérielle systolique <90mmhg, utilisation de sildenafil(viagra) dans les 24h précédant

Formes :

Trinitrine : sublingual spray de 0,15 a 0,75mg par bouffée utilisation à la demande
Orale : comprimés de 2,5 a 7,5mg 1cp « 3fois/j »
Patch transdermique de 5 a 15mg 1patch/j
Ampoules IV de 10mg de 0,5 a 4mg/h à la seringue électrique.

Dinitrate d'isosorbide : sublinguale capsule de 1,25mg utilisation a la demande
Orale : Cp de 5 a 20mg 1cp « 3 a 4fois/j »

Ampoules IV à 10mg de 2 a 15mg/h à la seringue électrique

Mononitrate d'isosorbide : cpLP de 20 a 60mg

Molsidomine : Cp de 2 et 4mg 1cp « 3fois/j »

Amp de 10mg a la seringue électrique

III. Vasodilatateurs Mixtes :

1) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'Angiotensine (IEC)

a) Mécanisme d'action :

Inhibiteurs compétitif de l'enzyme de conversion qui est une métalloprotéase, enzyme clé dans le système rénine-angiotensine-aldosterone qui transforme l'angiotensine I en angiotensine II a action vasoconstrictrice et trophique, enzyme clé également pour le système des bradykinines vasodilatatrice qui la transforme en kinine inactif

L'inhibition de cette enzyme diminue la concentration d'angiotensine II et augmente la concentration des bradykinines d'où l'action vasodilatatrice

b) Pharmacocinétique :

- Activation hépatique
- Délai d'action : <1h pour le captopril, 2 a 6h pour les autres
- Demi vie : 12h pour les autres
- Elimination rénale sauf fosinopril a élimination hépatique

c) Indications :

- HTA : baisse des chiffres tensionnels par baisse des résistance vasculaires sans phénomène de tachyphylaxie
- Insuffisance cardiaque chronique : Lutte contre l'activation excessive du système renine angiotensine
- Post infarctus : Diminution du remodelage négatif
- Néphropathie diabétique :
- Prévention cardiovasculaire : chez les patients aux multiples facteurs de risque

Sur les deux dernières indications, le mécanisme intime est encore discuté

d) Effets secondaires :

- Diminution de la pression de perfusion rénale et altération de sa fonction en cas de sténose bilatérale des artères rénales
- Collapsus vasculaire : hypotension sévère a la première dose surtout si le système renine angiotensine est hyper stimulé (insuffisance cardiaque, diurétiques,…) précaution (première dose test a 6,25mg de Captopril avec prise de la PA dans les 15min qui suivent, si la pression artérielle n'a pas chutée de plus de 20mmhg de systolique ou 10mmhg de diastolique, les IEC peuvent être prescrit a des doses supérieures.
- Hyperkaliémie (rare)
- Toux (par irritation des fibres C du nerf vague par la bradykinine
- Oedème angioneurotique : rare mais grave, parfois asphyxie
- Teratogénicité : au deuxieme et troisieme trimestre de la grossesse
- Autres effets secondaires du captopril (neutropénie, syndrome nephrotique, réaction cutanée)

e) Molécules :

Captopril cp 6,25 a 50mg : 1cp « 3fois/j » dans l'HTA la dose efficace est de 75mg alors que dans l'insuffisance cardiaque ou le post infarctus elle est de 100 a 150mg/j

Enalapril cp à 5 et 40mg : la dose efficace étant de 20mg/j prise unique

Ramipril cp 1,25 a 20mg : la dose efficace est de 5mg pour l’HTA et de 10mg pour les autres indications, en prise unique ou en deux prises quotidiennes

Autres molécules (quinapril, lisinopril, bénazepril, trandolapril, fosinopril…)

2) Inhibiteurs des récepteurs de l’angiotensine II (ARAII)

a) Mécanise d’action :

Inhibiteurs compétitifs des récepteurs AT1 de l’angiotensineII,

b) Pharmacocinétique :

Activation hépatique, élimination lente rénale et hépatique

c) Indication :

- HTA
- Insuffisance cardiaque (alternative a l’IEC qui reste meilleur dans cette indication)
- Post infarctus (alternative a l’IEC qui reste meilleur dans cette indication)

d) Effets secondaires :

Les mêmes que pour les IEC mais la toux et l’oedeme angioneurotique sont exceptionnels, en cas de toux avec les IEC, les ARAII sont utilisés comme alternative, mais en cas d’oedeme angioneurotique, la possibilité de réaction croisée et la gravité de cette effet secondaire ne nous permettent pas l’essai des ARAII comme alternative.

e) Molécules :

losartan : posologie habituelle de 50 a 200mg/j mono prise

Valsartan : ……………………….20 a 40mg/j

Candésartan : ……………………4 a 8mg/j

Irbésartan : ………………………30 a 300mg/j

Mise à jour le Dimanche, 25 Janvier 2009 04:57